

Rec'd PCT/PTO 10 DEC 2004
KCT/EP 03/06157

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND 280803
10/517723

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 15 SEP 2003
WIPO PCT

EP03/06157

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

EPO - DG 1

Aktenzeichen: 102 27 975.6

28. 08. 2003

Anmeldetag: 22. Juni 2002

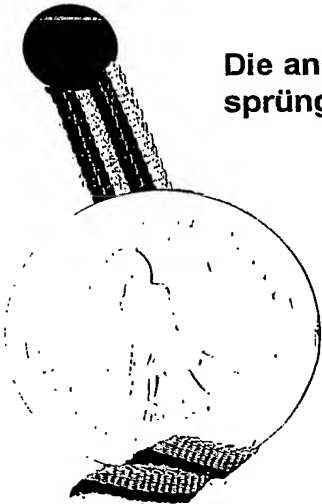
(106)

Anmelder/Inhaber: MESSER GRIESHEIM GMBH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Medikament mit Xenon und einer NO-Quelle

IPC: A 61 K 33/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.



München, den 25. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Medikament mit Xenon und einer NO-Quelle

Die Erfindung betrifft ein Medikament, das Xenon und eine NO-abgebende oder NO-bildende Substanz enthält.

5

In der WO 02/22141 A2 wird der Einsatz von Xenon oder xenonhaltigen Gasen als Arzneimittel, insbesondere Herz-Kreislaufmittel, beschrieben.

10

In der DE 19933704 wird die Verwendung einer flüssigen Präparation, die ein lipophiles Gas wie Xenon enthält, zur Neuroprotektion und Neuroregeneration beschrieben.

15

Bei der Neuroprotektion und Neuroregeneration geht es um den Schutz und Regeneration einzelner Nervenzellen durch die Einwirkung auf NMDA-Rezeptoren in der Nervenzelle. Die Neuroprotektion durch Modulation der Aktivität von NMDA-Rezeptoren ist auch aus der US 6 274 633 bekannt.

20

Eine Verbesserung der Durchblutung des Gehirns durch Stimulation der körpereigenen NO-Bildung, z.B. mittels Verabreichung von L-Arginin, wird in der WO 00/56328 beschrieben.

25

In der US 5 485 827 wird die Verwendung von NO-haltigen Gasen und NO-abgebenden Verbindungen (nitric oxide releasing compounds) zur Behandlung von Bronchokonstriktion und Asthma beschrieben. NO-abgebende Verbindungen sind z.B. Nitroso-Verbindungen, NO-Metallkomplexe und stickstoffhaltige Verbindungen, die im Körper metabolisiert werden, wobei NO gebildet wird. NO und NO-abgebende Verbindungen sind Vasodilatoren.

30

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Medikament zur Behandlung von cerebralen Störungen bereitzustellen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Medikament mit den in Anspruch 1 beschriebenen Merkmalen.

Medikament ist ein Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung von Xenon oder einem xenonhaltigen Gas und einer NO-Quelle.

- 5 Das Medikament besteht vorzugsweise aus einem Inhalationsmedikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas, und ein oral oder parenteral verabreichtes Medikament, das eine NO-Quelle enthält.

10 Eine Stickstoffmonoxid-Quelle (NO-Quelle) ist eine Substanz oder Präparation, die Stickstoffmonoxid (NO) freigibt, enthält, die körpereigene NO-Bildung anregt oder den Abbau von NO im Körper hemmt. Eine Stickstoffmonoxid-Quelle sind insbesondere NO-abgebende und/oder NO-bildende Verbindungen.

15 NO-abgebende Verbindungen sind beispielsweise in der DE 691 27 756 T2 (dort insbesondere Seite 8, Zeile 7, bis Seite 9, Ende des zweiten Absatzes) beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird. NO-abgebende Verbindungen sind z.B. S-Nitroso-N-acetylpenicillamin (SNAP), S-Nitrosocystein, Nitroprussid, Nitrosoguanidin, Glyceroltrinitrat, Isoamylnitrit, anorganisches Nitrit, Azid oder Hydroxylamin. Die NO-abgebenden Verbindungen werden
20 beispielsweise als Aerosol durch Inhalation in die Lunge eingebracht, wie in der DE 691 27 756 T2 beschrieben ist und worauf hiermit Bezug genommen wird.

25 Wird eine Erhöhung des NO-Spiegels im Gehirn bei der Verabreichung von NO-abgebenden Verbindungen über das Blut bezweckt, so kann dies durch die Blut-Hirn-Schranke behindert werden. Dieses Problem wird nach der WO 00/56328 durch Verabreichung eines die körpereigene NO-Bildung stimulierenden Agens wie L-Arginin umgangen. Stoffe, die die körpereigene NO-Bildung erhöhen, werden als NO-bildende Substanzen angesehen. Die körpereigene NO-Bildung anregende Substanzen werden vorteilhaft in Kombination mit NO-abgebenden
30 Verbindungen eingesetzt. Die vorhergehende oder gleichzeitige Verabreichung von einer oder mehreren die körpereigene NO-Bildung anregenden Substanzen verbessern die Zuführbarkeit der NO-abgebenden Verbindungen in das Gehirn, was zu einer verbesserten Wirksamkeit der NO-abgebenden Verbindungen in dem Gehirn führt. Eine oder mehrere die körpereigene NO-Bildung anregende

Substanzen, eine oder mehrere NO-abgebenden Verbindungen und Xenon oder ein Xenon-haltiges Gas werden somit vorteilhaft zeitlich getrennt oder gleichzeitig verabreicht. Beispielsweise wird mit der Verabreichung einer die körpereigene NO-Bildung anregende Substanz begonnen und in einem weiteren Schritt werden NO-abgebende Verbindung und Xenon verabreicht. Es kann auch vorteilhaft sein, mit der inhalativen Verabreichung von Xenon zu beginnen und in einem weiteren Schritt eine die körpereigene NO-Bildung anregende Substanz und eine NO-abgebende Verbindung, gleichzeitig oder zeitlich getrennt zu verabreichen.

10

Das Medikament enthält Xenon und NO-Quelle in therapeutisch wirksamer Menge. Das Medikament enthält Xenon z.B. in subanästhetisch oder anästhetisch wirksamer Menge. Die Dosierung von die körpereigene NO-Bildung anregenden Substanzen wird z.B. in der WO 00/56328 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird. Die Dosierung von NO-abgebenden Verbindungen ist für die Verabreichung als Aerosol in der US 5 485 827 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

15

20

Die Wirkungen von Xenon und NO ergänzen sich in synergistischer Weise.

Medikamente mit Xenon und einer NO-Quelle werden im allgemeinen zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Störungen des Gehirns, insbesondere zur cerebralen Protektion, verwendet. Gegenstand der Erfindung ist somit Medikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und eine NO-Quelle als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung, insbesondere bei Störungen des Gehirns von Mensch oder Säugetier.

25

Xenon oder Xenon-haltige Gase und eine NO-Quelle dienen zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionsstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von cognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ, zur Herstellung eines

30

Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Post Ischämie Syndrom, zur Herstellung eines Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn.

Beispielsweise bei einem Schlaganfall wird das Medikament vorteilhaft in folgender Weise eingesetzt. Zunächst wird ein Xenon-haltiges Gas verabreicht, z.B. in subanästhetisch und sedierend wirksamer Menge. In einer nächsten Phase der zeitlich abgestuften Verabreichung des Medikamentes wird vorteilhaft eine Präparation mit einer NO-Quelle (ein oder mehrere Stoffe zur Erhöhung des NO-Spiegels im Gehirn) oder eine Präparation mit einer NO-Quelle in Kombination mit Xenon oder einem Xenon-haltigen Gas verabreicht.

Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch und eine NO-Quelle dienen ferner zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von kognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ.

Zum Einsatz kommt das Medikament in der Regel als Kombination eines Inhalationsmedikamentes mit Xenon und einem vorzugsweise parenteral oder oral verabreichten Medikament mit einer NO-Quelle (ein oder mehrere Stoffe). Das Inhalationsmedikament enthält Xenon in einer therapeutisch wirksamen Menge, z.B. in subanästhetisch oder anästhetisch wirksamer Menge.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere ein Medikament, bestehend aus einem Inhalationsmedikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas, und ein oral oder parenteral verabreichtes Medikament, das eine NO-Quelle enthält, als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung.

Das Inhalationsmedikament wird vorzugsweise als ein die Atmung unterhaltendes Gasgemisch, das Xenon und Sauerstoff enthält, eingesetzt.

Das bereitgestellte Inhalationsmedikament oder das direkt bei der Anwendung, insbesondere in unmittelbarer Nähe zum Patienten, hergestellte

Inhalationsmedikament ist beispielsweise ein Gasgemisch, das 1 bis 80 Vol.-% (bezogen auf Normalbedingungen, d.h. 20° C, 1 bar absolut) Xenon enthält (z. B. Rest Sauerstoff). Vorteilhaft enthält das Medikament, das dem Patienten verabreicht wird, Xenon in subanästhetischen Mengen. Als subanästhetische Mengen von Xenon sind solche Mengen oder Konzentrationen von Xenon zu verstehen, die für eine Anästhesie nicht ausreichen. Das sind im allgemeinen Mengen bis zu 70 Vol.-% Xenon, vorzugsweise bis 65 Vol.-%, besonders bevorzugt bis 60 Vol.-%, insbesondere bis 50 Vol.-% Xenon. Reines Xenon wird dementsprechend in den genannten Konzentrationen in das Atemgas des Patienten dosiert. Das heißt das dem Patienten zugeführte Atemgas enthält beispielsweise 5 bis 60 Vol.-%, 5 bis 50 Vol.-%, 5 bis 40 Vol.-%, 5 bis 30 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon. In besonderen Fällen, z.B. bei der Prophylaxe, insbesondere bei längerer Beatmung, kann eine Dosierung von Xenon in dem Atemgas mit einer niedrigen Konzentration, beispielsweise 1 bis 35 Vol.-%, 5 bis 25 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon in dem Atemgas, vorteilhaft sein.

Das gasförmige Inhalationsmedikament enthält vorzugsweise neben Xenon ein oder mehrere Gase oder bei Körpertemperatur und Normaldruck gasförmige Stoffe. Verwendbare Gasgemische sind beispielsweise Xenon-Sauerstoff-Gasgemische oder Gasgemische von Xenon und einem oder mehrerer Inertgase wie Stickstoff oder einem Edelgas (z. B. Helium, Neon, Argon, Krypton) oder Xenon-Sauerstoff-Inertgas-Gasgemische. Die Beimischung eines Gases zum Xenon kann sehr vorteilhaft sein, wenn wenig Xenon in den Körper gebracht werden soll. Beispiele von Gasen oder Gasgemischen, die als Antipyretikum eingesetzt werden, folgen: 1.) 100 Vol.-% Xenon; 2.) 70 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff; 3.) 65 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 4.) 65 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff; 5.) 60 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 6.) 60 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 7.) 60 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff; 8.) 55 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 9.) 55 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 15 Vol.-% Stickstoff; 10.) 55 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 11.) 55 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 12.) 55 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff; 13.) 50 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff; 14.) 50 Vol.-% Xenon /

- 45 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 15.) 50 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-%
Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 16.) 50 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff /
20 Vol.-% Stickstoff; 17.) 50 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-%
Stickstoff; 18.) 45 Vol.-% Xenon / 55 Vol.-% Sauerstoff; 19.) 45 Vol.-% Xenon /
5 50 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 20.) 45 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-%
Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 21.) 45 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff /
15 Vol.-% Stickstoff; 22.) 45 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-%
Stickstoff; 23.) 45 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff;
24.) 45 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 25.) 40 Vol.-
10 % Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 30 Vol.-% Stickstoff; 26.) 40 Vol.-% Xenon / 50
Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 27.) 35 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-%
Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 28.) 35 Vol.-% Xenon / 65 Vol.-% Sauerstoff;
29.) 30 Vol.-% Xenon / 70 Vol.-% Sauerstoff; 30.) 30 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-%
Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 31.) 30 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff /
15 40 Vol.-% Stickstoff; 32.) 20 Vol.-% Xenon / 80 Vol.-% Sauerstoff; 33.) 20 Vol.-%
Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 50 Vol.-% Stickstoff; 34.) 15 Vol.-% Xenon / 30
Vol.-% Sauerstoff / 55 Vol.-% Stickstoff; 35.) 15 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-%
Sauerstoff / 35 Vol.-% Stickstoff; 36.) 10 Vol.-% Xenon / 90 Vol.-% Sauerstoff;
37.) 10 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 38.) 10 Vol.-
20 % Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 60 Vol.-% Stickstoff; 39.) 10 Vol.-% Xenon / 25
Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 40.) 5 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-%
Sauerstoff / 70 Vol.-% Stickstoff; 41.) 5 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 65
Vol.-% Stickstoff; 42.) 5 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 45 Vol.-%
Stickstoff; 43.) 5 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 44.)
25 5 Vol.-% Xenon / 95 Vol.-% Sauerstoff; 45.) 1 Vol.-% Xenon / 99 Vol.-%
Sauerstoff; 46.) 1 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 69 Vol.-% Stickstoff;
47.) 1 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 74 Vol.-% Stickstoff.

Das eingesetzte Xenon-Gas hat im allgemeinen die natürliche
30 Isotopenzusammensetzung. Die Isotopenzusammensetzung des Xenons kann
sich von der natürlichen Isotopenzusammensetzung unterscheiden.
Das Xenon-Gas wird vorzugsweise in hoher Reinheit, wie für medizinische Gase
üblich, eingesetzt. Das Xenon-Gas dient vorzugsweise als reines Gas oder im

Gemisch mit anderen Gasen zur Herstellung eines gasförmigen Arzneimittels für die genannten Anwendungen.

Gasförmiges Xenon (reines Xenon) wird im allgemeinen als komprimiertes Gas in Druckgasbehältern wie Druckgasflaschen oder Druckdosen bereitgestellt. Auch können Xenon-haltige Gasgemische in Druckgasbehältern bereitgestellt werden. Das gasförmige Arzneimittel kann auch in einem Behälter als verflüssigtes Gas oder Gasgemisch oder in kälteverfestigter Form bereitgestellt werden.

Das Inhalationsmedikament wird in der Regel mit einem Beatmungsgerät mit einer Gasdosiereinheit oder mit einem Anästhesiegerät verabreicht. Das Inhalationsmedikament wird vorteilhaft direkt zur Anwendung aus den reinen Gasen hergestellt, beispielsweise durch Zusammenmischen von Xenon, Sauerstoff und gegebenenfalls einem Inertgas (z. B. mit Hilfe eines Anästhesiegerätes oder eines Gasdosiergerätes) in unmittelbarer Nähe zum Patienten.

Eine, mehrere oder alle Gaskomponenten des gasförmigen Medikamentes, insbesondere Xenon und Sauerstoff oder ein Atemgas, werden vorteilhaft mit Hilfe eines Gasdosiergerätes gemischt. Mit dem Gasdosiergerät werden die Konzentrationen der Gaskomponenten vorteilhaft während einer Beatmung variiert. Das Gerät und die verschiedenen Verfahren der Gasdosierung, insbesondere die kontinuierliche und diskontinuierliche Gasdosierung mit konstanter oder variabler Gaskomponentenkonzentration, sind in der DE 197 46 742 A1 und der WO 98/31282 beschrieben, worauf hiermit Bezug genommen wird.

Das Inhalationsmedikament wird in der Regel als feuchtes Gas oder wasserdampfgesättigtes Gas dem Patienten verabreicht.

Die Dosierung eines oder mehrerer Gase erfolgt vorteilhaft nur während der Phasen des Einatmens (Inspiration). Während des Ausatmens (Expiration) erfolgt keine Gasdosierung. Eine auf die Atemzyklen synchronisierte Gasdosierung wird durch eine

Triggerung mit Hilfe eines Sensors erreicht. Aufgrund von Sensormeßwerten wird der Beginn der Inspiration oder der Beginn und das Ende der Inspiration von einer Steuereinheit erkannt. Die Gasdosierung erfolgt kontinuierlich (z. B. mit fest vorgegebener Menge oder Konzentration des dosierten Gases pro Inspiration über die gesamte Betriebszeit) oder diskontinuierlich (z. B. mit Dosierpausen), vorzugsweise programmgesteuert (z. B. Zeitprogramm), sensorgesteuert oder mit einer kombinierten Programmsteuerung und Sensorsteuerung.

Die Dosierung eines Gases, insbesondere Xenon und/oder NO-haltiges Gas, erfolgt bei vielen Anwendungen vorteilhaft durch die Kombination einer Grunddosierung und einer additiven Dosierung eines oder mehrerer Gase. Als additive Dosierung wird z.B. Xenon einem Atemgas zudosiert.

Der Einsatz von einem oder mehreren Sensoren am Patienten erlaubt eine automatische, patientenbezogene Dosierung von einem oder mehreren Gasen.

Patentansprüche

1. Kombinationspräparat, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und eine NO-Quelle zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung.

5

2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, bestehend aus einem Inhalationsmedikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas, und ein oral oder parenteral verabreichtes Medikament, das eine NO-Quelle enthält.

10 3. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationsmedikament Xenon in einer therapeutisch wirksamen Menge enthält.

4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die NO-Quelle eine NO-abgebende oder NO-bildende Substanz enthält.

15

5. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die NO-Quelle eine oder mehrere der NO-abgebende Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe S-Nitroso-N-acetylpenicillamin (SNAP), S-Nitrosocystein, Nitroprussid, Nitrosoguanidin, Glyceroltrinitrat, Isoamylnitrit, anorganisches Nitrit, Azid oder Hydroxylamin, und/oder L-Arginin als eine NO-bildende Verbindung in einer therapeutisch wirksamen Menge enthält.

20

25 5. Verwendung von Xenon oder eines Xenon-haltigen Gases und einer NO-Quelle zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Störungen des Gehirns.

6. Verwendung von Xenon oder eines Xenon-haltigen Gases und einer NO-Quelle zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionsstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder

30

Therapie von cognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ, zur Herstellung eines
Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes
zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur
Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines
5 Medikamentes zur Behandlung von Pöst Ischämie Syndrom, zur Herstellung eines
Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn.

7. Verwendung von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch und
einer NO-Quelle zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion.

10

8. Verwendung von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch und
einer NO-Quelle zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder
Therapie von cognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ.

15

Zusammenfassung**Medikament mit Xenon und einer NO-Quelle**

- 5 Das Medikament besteht insbesondere aus einem Inhalationsmedikament, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas, und einem oral oder parenteral verabreichten Medikament, das eine NO-Quelle wie S-Nitroso-N-acetylpenicillamin (SNAP), S-Nitrosocystein, Nitroprussid, Nitrosoguanidin, Glyceroltrinitrat, Isoamylnitrit, anorganisches Nitrit, Azid oder Hydroxylamin enthält. Es wird als Kombinationspräparat
- 10 zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung eingesetzt. Xenon oder Xenon-haltige Gase und eine NO-Quelle dienen insbesondere zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung, Prophylaxe oder Prävention von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionsstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur
- 15 Behandlung von cognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von cognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur
- 20 Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Post Ischämie Syndrom, zur Herstellung eines Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn.